

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**  
**SPORANOX CAPSULAS CON GRANULOS 100 MG**

**1.- NOMBRE DEL PRODUCTO**

SPORANOX cápsulas con gránulos 100 mg

**2.- COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada cápsula con gránulos contiene 100 mg de itraconazol

Ver lista de excipientes bajo la sección “Datos Farmacéuticos”

**3.- FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsulas para administración oral.

**4.-DATOS CLÍNICOS**

**4.1. Indicaciones terapéuticas**

Las cápsulas SPORANOX se indican para el tratamiento de las siguientes condiciones:

-Indicaciones ginecológicas:

-Candidiasis vulvovaginal.

-Indicaciones dermatológicas / de la mucosa / oftalmológicas:

-Dermatomicosis;

-Pityriasis versicolor;

-Candidiasis oral;

-Queratitis fúngica.

-Onicomycosis, causadas por dermatofitos y/o levaduras.

-Mycosis sistémicas

-Aspergilosis y candidiasis sistémica;

-Cryptococosis (incluyendo meningitis cryptococócica): en pacientes inmunocomprometidos con cryptococosis y en todos los pacientes con cryptococosis del sistema nervioso central se indica SPORANOX solamente cuando se considera inapropiado el tratamiento de primera línea o el mismo ha sido ineficaz;

-Histoplasmosis;

-Blastomycosis;

-Esporitricosis;

-Paracoccidioidomycosis;

-Otras micosis sistémicas o tropicales de aparición poco frecuente.

## 4.2. Posología y modo de administración

Para una óptima absorción, administrar SPORANOX cápsulas inmediatamente después de una comida principal.

Las cápsulas deben ser tragadas enteras.

### Indicación ginecológica

Indicación	Dosis	Duración del Tratamiento
Candidiasis vulvovaginal.	200 mg dos veces al día o 200 mg una vez al día	1 día o 3 días

### Indicaciones dermatológicas / de la mucosa / oftalmológicas

Indicación	Dosis	Duración del Tratamiento
Dermatomicosis	200 mg una vez al día o 100 mg una vez al día	7 días o 15 días
Áreas altamente queratinizadas como en tinea pedis plantar y tinea manus palmar	200 mg dos veces al día o 100 mg una vez al día	7 días o 30 días
Pityriasis versicolor	200 mg una vez al día	7 días
Candidiasis oral	100 mg una vez al día	15 días
En algunos pacientes inmunocomprometidos (por ejemplo, pacientes neutropénicos, con SIDA o con trasplante de órganos), puede disminuir la biodisponibilidad oral de itraconazol de las cápsulas de SPORANOX. Por lo tanto, puede ser necesario duplicar la dosis.		
Queratitis fúngica	200 mg una vez al día	21 días Se debe ajustar la duración del tratamiento a la respuesta clínica.

<b>Onicomicosis, causada por dermatofitos y/o levaduras</b>									
<b>Onicomicosis Tratamiento de pulso</b>					Dosis y duración del Tratamiento				
					Un tratamiento de pulsos consiste en la administración de 2 cápsulas 2 veces por día (200 mg 2 veces al día) durante 1 semana. Se recomiendan dos tratamientos de pulso para infecciones en las uñas de los dedos de las manos, y tres tratamientos de pulso para infecciones en las uñas de los dedos de los pies. Los tratamientos de pulso se separan siempre por intervalos libres de droga de 3 semanas. La respuesta clínica será evidente mientras la uña vuelve a crecer, después de la finalización del tratamiento.				
Ubicación de la onicomicosis	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6	Semana 7	Semana 8	Semana 9
Uñas de los dedos del pie con o sin compromiso de las uñas de las manos	Pulso 1	Semanas sin itraconazol			Pulso 2	Semanas sin itraconazol			Pulso 3
Uñas de los dedos de las manos exclusivamente	Pulso 1	Semanas sin itraconazol			Pulso 2				
<b>Onicomicosis Tratamiento continuo</b>					Dosis		Duración del tratamiento		
Uñas de los dedos del pie con o sin compromiso de las uñas de los dedos de las manos					200 mg una vez al día		3 meses		

La eliminación de itraconazol de la piel y de las uñas es más lenta que en el plasma. La respuesta clínica y micológica óptima se alcanza 2 a 4 semanas después de la interrupción del tratamiento para las infecciones de la piel y 6 a 9 meses después de la interrupción del tratamiento para las infecciones de las uñas.

<b>Micosis sistémicas</b>			
<b>Indicación</b>	<b>Dosis</b>	<b>Duración Promedio del Tratamiento <sup>1</sup></b>	<b>Observaciones</b>
Aspergilosis	200 mg una vez al día	2-5 meses.	Aumentar la dosis a 200 mg dos veces al día en caso de enfermedad invasiva o diseminada
Candidiasis	100 - 200 mg una vez al día	3 semanas - 7 meses	Aumentar la dosis a 200 mg dos veces al día en caso de enfermedad invasiva o diseminada
Criptococosis no meníngea	200 mg una vez al día	2 meses - 1 año	
Criptococosis meníngea	200 mg dos veces al día	2 meses -1 año	Terapia de mantenimiento: ver Advertencias y precauciones especiales de uso.
Histoplasmosis	200 mg una vez al día - 200 mg dos veces al día	8 meses	
Blastomicosis	100 mg una vez al día -200 mg dos veces al día	6 meses	
Esporotricosis Linfocutánea y Cutánea	100 mg una vez al día	3 meses	
Paracoccidioidomycosis	100 mg una vez al día	6 meses	No se dispone de datos acerca de la eficacia de SPORANOX cápsulas con esta dosis para el tratamiento de paracoccidioidomycosis en pacientes con SIDA.
Cromomicosis	100 - 200 mg una vez al día	6 meses	
<sup>1</sup> Se debe ajustar la duración del tratamiento dependiendo de la respuesta clínica.			

#### *Uso en niños*

Los datos clínicos acerca del uso de SPORANOX cápsulas en pacientes pediátricos son limitados. SPORANOX cápsulas no deben usarse en niños a menos que el beneficio potencial justifique los riesgos potenciales. Ver la sección Advertencias y precauciones especiales de uso.

#### *Uso en pacientes con deterioro hepático*

Se dispone de datos limitados sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con deterioro hepático. Se debe tener precaución cuando se administre esta droga en esta población de

pacientes. (Ver sección Propiedades farmacocinéticas, Poblaciones especiales y Deterioro hepático).

#### *Uso en pacientes con deterioro renal*

Se dispone de datos limitados sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con deterioro renal. Se debe tener precaución cuando se administre esta droga en esta población de pacientes.

### **4.3. Contraindicaciones**

- SPORANOX cápsulas están contraindicadas en pacientes con hipersensibilidad conocida a itraconazol o a cualquiera de los excipientes.

- La co-administración de las siguientes drogas está contraindicada con SPORANOX cápsulas (véase también Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción):

- Los sustratos metabolizados por CYP3A4 que pueden prolongar el intervalo QT, por ejemplo, astemizol, bepridil, cisaprida, dofetilida, levacetilmetadol (levometadil), mizolastina, pimozida, quinidina, sertindol y terfenadina están contraindicados con SPORANOX cápsulas. La co-administración puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos sustratos, que pueden conducir a la prolongación de QT y ocurrencias poco frecuentes de *torsade de pointes*.

- Inhibidores de HMG-CoA reductasa metabolizados por CYP3A4 tales como lovastatina y simvastatina

- Triazolam y midazolam oral

- Alcaloides del ergot (cornezuelo del centeno) tales como dihidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina y metilergometrina (metilergonovina)

- Nisoldipina

- SPORANOX cápsulas no se debe administrar a pacientes con evidencia de disfunción ventricular tal como insuficiencia cardiaca congestiva (CHF) o historia de CHF excepto para el tratamiento de infecciones con riesgo de vida u otras infecciones serias. Ver la sección Advertencias y precauciones especiales de uso.

- SPORANOX cápsulas no debe emplearse durante el embarazo (excepto para casos con riesgo de vida). Ver la sección Embarazo y lactancia.

- Mujeres con potencial fértil que toman SPORANOX cápsulas deben tomar precauciones anticonceptivas. La anticoncepción efectiva debe continuarse hasta el período menstrual posterior a la finalización de la terapia con SPORANOX.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de uso**

#### *Efectos cardíacos*

En un estudio realizado en voluntarios sanos con SPORANOX administrado por vía intravenosa, se observó una disminución asintomática y transitoria de la fracción de eyección del ventrículo

izquierdo, la cual se resolvió antes de la siguiente infusión. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos con respecto a las formulaciones orales.

Itraconazol ha demostrado tener un efecto inotrópico negativo y SPORANOX ha sido asociado con informes de insuficiencia cardíaca congestiva. Se informó insuficiencia cardíaca más frecuentemente entre los informes espontáneos de dosis diarias totales de 400 mg que entre aquellos que recibieron dosis diarias totales menores, sugiriendo que el riesgo de insuficiencia cardíaca podría aumentar con la dosis diaria total de itraconazol.

SPORANOX no debe administrarse a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva a menos que los beneficios justifiquen claramente el riesgo. Esta evaluación individual de beneficio/riesgo debe considerar los factores tales como la severidad de la indicación, el régimen posológico (por ejemplo, dosis diaria total) y los factores de riesgo individuales para la insuficiencia cardíaca congestiva. Estos factores de riesgo incluyen la enfermedad cardíaca, tal como enfermedad isquémica y valvular; la enfermedad pulmonar significativa, tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica; y la insuficiencia renal y otros trastornos edematosos. Se les debe informar a tales pacientes sobre los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca congestiva; se los debe tratar con precaución y se los debe monitorear por signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva durante el tratamiento; si tales signos o síntomas ocurren durante el tratamiento, se debe discontinuar la administración de SPORANOX.

Los bloqueadores del canal de calcio pueden tener efectos inotrópicos negativos que podrían sumarse a los de itraconazol. Además, itraconazol puede inhibir el metabolismo de los bloqueadores del canal de calcio. Por lo tanto se debe tener precaución al co-administrar itraconazol y bloqueadores del canal de calcio debido a un aumento del riesgo de CHF.

#### *Potencial de interacción*

SPORANOX tiene un potencial para producir interacciones medicamentosas de importancia clínica. (Ver la sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción)

#### *Reducción de la acidez gástrica*

La absorción de itraconazol de SPORANOX cápsulas se ve afectada cuando la acidez gástrica disminuye. En pacientes que también se encuentren recibiendo medicinas para neutralizar el ácido (por ejemplo, hidróxido de aluminio) éstas deben ser administradas por lo menos 2 horas después de la toma de SPORANOX cápsulas. En pacientes con aclorhidria, tales como ciertos pacientes con SIDA y pacientes tratados con supresores de la secreción gástrica (por ejemplo, antagonistas H<sub>2</sub>, inhibidores de la bomba de protones), se aconseja tomar SPORANOX cápsulas con una bebida cola.

#### *Uso en niños*

Los datos clínicos acerca del uso de SPORANOX cápsulas en pacientes pediátricos son limitados. SPORANOX cápsulas no deben emplearse en pacientes pediátricos a menos que el beneficio potencial justifique los riesgos potenciales.

#### *Efectos hepáticos*

Casos muy poco frecuentes de hepatotoxicidad seria, incluyendo algunos casos de insuficiencia de hígado aguda fatal, han ocurrido con el uso de SPORANOX. La mayoría de estos casos involucró a pacientes que tenían una enfermedad hepática preexistente, fueron tratados por

indicaciones sistémicas, tenían otras condiciones médicas significativas y/o estaban tomando otras drogas hepatotóxicas. Algunos pacientes no tuvieron los factores de riesgo obvios de enfermedad hepática. Se observaron algunos de estos casos dentro del primer mes de tratamiento, incluyendo algunos dentro de la primera semana. Se aconseja controlar la función hepática en aquellos pacientes administrados con SPORANOX. Se debe instruir a los pacientes para que informen rápidamente a su médico sobre signos y síntomas sugestivos de hepatitis, tales como anorexia, náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal u orina oscura. En estos pacientes se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente y se debe realizar una evaluación de la función hepática. En pacientes que presenten aumento de las enzimas hepáticas o enfermedad hepática activa, o que tengan antecedentes de toxicidad hepática con otras drogas, el tratamiento no debe iniciarse a menos que el beneficio esperado supere el riesgo de lesión hepática. En dichos casos es necesario el monitoreo de enzimas hepáticas.

#### *Deterioro hepático*

Se dispone de datos limitados sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con deterioro hepático. Se debe tener precaución cuando se administre esta droga en esta población de pacientes. (Ver sección Propiedades farmacocinéticas, Poblaciones especiales y Deterioro hepático).

#### *Deterioro renal*

Se dispone de datos limitados sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con deterioro renal. Se debe tener precaución cuando se administre esta droga en esta población de pacientes.

#### *Pacientes inmunocomprometidos*

En algunos pacientes inmunocomprometidos (por ejemplo, pacientes neutropénicos, con SIDA o con trasplante de órganos), la biodisponibilidad oral de SPORANOX cápsulas puede disminuir.

#### *Pacientes con infecciones fúngicas sistémicas con inmediato riesgo de vida*

Debido a las propiedades farmacocinéticas (ver Propiedades farmacocinéticas), SPORANOX cápsulas no se recomienda para la iniciación del tratamiento en pacientes con infecciones fúngicas sistémicas con inmediato riesgo de vida.

#### *Pacientes con SIDA*

En pacientes con SIDA que han recibido tratamiento por una infección fúngica sistémica tal como esporotricosis, blastomicosis, histoplasmosis, o criptococosis (meníngea y no meníngea) y que se consideran con riesgo de recidiva, el médico tratante debe evaluar la necesidad de un tratamiento de mantenimiento.

#### *Hipersensibilidad cruzada*

No hay información con respecto a la hipersensibilidad cruzada entre itraconazol y otros agentes antifúngicos azólicos. Se debe tener precaución al prescribir SPORANOX cápsulas a pacientes con hipersensibilidad a otros azólicos.

#### *Neuropatía*

Si apareciera neuropatía que pudiera atribuirse a SPORANOX cápsulas, el tratamiento debe interrumpirse.

#### *Pérdida de audición*

Se ha reportado pérdida de audición temporal o permanente en pacientes que reciben tratamiento con itraconazol. Muchos de estos informes incluyeron administración concomitante de quinidina, la cual está contraindicada (ver Contraindicaciones e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción, efecto de itraconazol en el metabolismo de otras drogas). La pérdida de audición generalmente se resuelve cuando el tratamiento es suspendido, pero puede persistir en algunos pacientes.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### **1. Drogas que afectan la absorción de itraconazol**

Las drogas que reducen la acidez gástrica deterioran la absorción de itraconazol de SPORANOX cápsulas (ver sección Advertencias y precauciones especiales de uso).

##### **2. Drogas que afectan el metabolismo de itraconazol**

El itraconazol se metaboliza principalmente a través del citocromo CYP3A4. Se han realizado estudios de interacción con rifampicina, rifabutina y fenitoína, que son potentes inductores de la enzima de CYP3A4. Dado que en estos estudios se observó una disminución de la biodisponibilidad de itraconazol e hidroxí-itraconazol de manera tal que puede disminuir marcadamente su eficacia clínica, no se recomienda la combinación de itraconazol con estos potentes inductores enzimáticos. No se dispone de datos de estudios formales para otros inductores enzimáticos, tales como carbamacepina, fenobarbital e isoniazida, sin embargo se deben esperar efectos similares.

Potentes inhibidores de esta enzima, tales como ritonavir, indinavir, claritromicina y eritromicina, pueden aumentar la biodisponibilidad de itraconazol.

##### **3. Efectos de itraconazol sobre el metabolismo de otras drogas**

**3.1** Itraconazol puede inhibir el metabolismo de drogas que se metabolizan a través de la familia del citocromo 3A. Esto puede producir un aumento y/o una prolongación de sus efectos, incluyendo efectos colaterales. Cuando se emplee medicación concomitante, se debe consultar la indicación correspondiente para obtener información acerca de la vía del metabolismo. Después de interrumpir el tratamiento, las concentraciones plasmáticas de itraconazol disminuyen gradualmente, dependiendo de la dosis y de la duración del tratamiento (ver sección Propiedades Farmacocinéticas). Esto debe tenerse en cuenta cuando se considere el efecto inhibitorio de itraconazol al ser coadministrado con otras drogas.

Ejemplos son:

*Las siguientes drogas están contraindicadas con itraconazol:*

-Astemizol, bepridil, cisaprida, dofetilida, levacetilmetadol (levometadil), mizolastina, pimozida, quinidina, sertindol y terfenadina están contraindicados con SPORANOX dado que su co-administración puede producir aumento de las concentraciones plasmáticas de estos sustratos, que pueden conducir a la prolongación de QT y a ocurrencias poco frecuentes de *torsade de pointes*.

-Inhibidores de HMG-CoA reductasa metabolizados por CYP3A4 tales como lovastatina y simvastatina

-Triazolam y midazolam oral

-Alcaloides del ergot (cornezuelo del centeno) tales como dihidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina, y metilergometrina (metilergonovina)

-Nisoldipina

Se debe tener precaución al co-administrar itraconazol con bloqueadores del canal de calcio debido a un aumento del riesgo de CHF. Además de las posibles interacciones farmacocinéticas que involucran la droga que metaboliza la enzima CYP3A4, los bloqueadores del canal de calcio pueden tener efectos inotrópicos negativos que se pueden agregar a los de itraconazol.

*Las siguientes drogas se deben emplear con precaución y se deben monitorear sus concentraciones plasmáticas, efectos o efectos colaterales. Si se co-administran con itraconazol, se debe reducir su dosificación si fuese necesario:*

-Anticoagulantes orales:

-Inhibidores de proteasa del VIH tales como ritonavir, indinavir, saquinavir;

-Ciertos agentes antineoplásicos tal como busulfan, docetaxel, trimetrexato y vinca alcaloides;

-Bloqueadores del canal de calcio metabolizados a través de CYP3A4 tales como dihidropiridinas y verapamil;

-Ciertos agentes inmunosupresores: ciclosporina, rapamicina (también conocida como sirolimus) y tacrolimus;

-Ciertos inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados a través de CYP3A4 tales como atorvastatina;

-Ciertos glucocorticosteroides tales como budesonida, dexametasona, fluticasona y metilprednisolona;

-Digoxina (a través de la inhibición de P-glicoproteína)

-Otros: alfentanilo, alprazolam, brotizolam, buspirona, carbamacepina, cilostazol, disopiramida, ebastina, eletriptan, fentanil, halofantrina, midazolam IV, reboxetina, repaglinida, rifabutina.

**3.2** No se ha observado interacción de itraconazol con zidovudina (AZT) y fluvastatina. No se han observado efectos inductores de itraconazol sobre el metabolismo de etinilestradiol y noretisterona.

#### **4. Efectos sobre la unión a proteínas**

Estudios *in vitro* han demostrado que no existen interacciones en la unión a proteínas plasmáticas entre itraconazol e imipramina, propranolol, diazepam, cimetidina, indometacina, tolbutamida y sulfametazina.

#### **4.6. Embarazo y lactancia**

##### *Embarazo*

SPORANOX no debe usarse durante el embarazo excepto en casos con riesgo de vida donde el beneficio potencial para la madre justifica el potencial daño al feto (ver sección Contraindicaciones).

En estudios realizados en animales, itraconazol ha mostrado toxicidad reproductiva (ver sección Datos de seguridad preclínica).

Existe información limitada acerca del uso de SPORANOX durante el embarazo. Durante la experiencia posterior a la comercialización, se han informado casos de anomalías congénitas. Estos casos incluyen malformaciones esqueléticas, del tracto genitourinario, cardiovasculares y oftálmicas así como también malformaciones cromosómicas y múltiples. No se ha establecido una relación causal con SPORANOX.

Los datos epidemiológicos acerca de la exposición a SPORANOX durante el primer trimestre de embarazo – principalmente en pacientes que reciben tratamiento a corto plazo por candidiasis vulvovaginal– no mostraron un aumento del riesgo de malformaciones según se comparó con los sujetos de control no expuestos a ningún teratógeno.

##### *Mujeres con potencial fértil*

Las mujeres con potencial fértil que toman SPORANOX cápsulas deben tomar precauciones anticonceptivas. La anticoncepción efectiva se debe continuar hasta el período menstrual posterior al final de la terapia con SPORANOX.

##### *Lactancia*

Una muy baja cantidad de itraconazol se excreta en la leche materna. Por lo tanto, los beneficios esperados con el tratamiento con SPORANOX cápsulas deben considerarse con respecto al riesgo potencial de la lactancia. En caso de duda la paciente no debe amamantar.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias**

No se han observado efectos.

#### **4.8. Efectos indeseables**

##### *Ensayos clínicos*

La siguiente tabla muestra los eventos adversos informados entre los pacientes en ensayos con control de placebo (datos reunidos) de SPORANOX cápsulas en el tratamiento de la dermatomicosis y onicomosis. Ésta incluye todos los eventos adversos (con una incidencia del 1% o mayor) informados entre los pacientes tratados con SPORANOX. Alrededor del 28% de los pacientes tratados con itraconazol y alrededor del 23% de los pacientes tratados con placebo experimentaron al menos un evento adverso. Los eventos adversos informados se resumen

independientemente de la evaluación de causalidad de los investigadores. Los eventos adversos más frecuentemente informados en los ensayos clínicos fueron de origen gastrointestinal.

Tabla 1: Eventos Adversos Informados Entre los Pacientes Tratados con SPORANOX Con una Incidencia de  $\geq 1\%$

	<b>SPORANOX</b> N=929 %	<b>PLACEBO</b> N=661 %
<b>Cuerpo como unidad</b>	<b>5,8</b>	<b>5,9</b>
Lesión	2,9	3,0
<b>Trastornos del Sistema Nervioso Central y Periférico:</b>	<b>5,7</b>	<b>6,4</b>
Dolor de cabeza	4,0	5,0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	<b>9,0</b>	<b>6,5</b>
Náuseas	2,4	2,6
Diarrea	2,3	2,0
Dolor abdominal	1,8	1,4
Dispepsia	1,7	0,9
Flatulencia	1,3	0,5
<b>Trastornos hepáticos y del sistema biliar</b>	<b>2,2</b>	<b>1,1</b>
Función hepática anormal	1,0	0,3
<b>Trastornos del Sistema Respiratorio</b>	<b>6,0</b>	<b>5,7</b>
Rinitis	2,0	2,1
Infección del tracto respiratorio superior	1,8	1,1
Sinusitis	1,7	1,2
<b>Trastornos de la Piel y Apéndices</b>	<b>5,1</b>	<b>2,1</b>
Rash	2,5	0,6

#### *Experiencia posterior a la comercialización*

Las reacciones adversas de la droga a partir de informes espontáneos durante la experiencia posterior a la comercialización mundial con SPORANOX (todas las formulaciones) que cumplen con los criterios iniciales se incluyen en la Tabla 2. Las reacciones adversas de la droga se clasifican por frecuencia, empleando la siguiente convención:

Muy común  $\geq 1/10$

Común  $\geq 1/100$  y  $< 1/10$

Poco común  $\geq 1/1000$  y  $< 1/100$

Poco frecuente  $\geq 1/10.000$  y  $< 1/1000$

Muy poco frecuente  $< 1/10.000$ , incluyendo informes aislados.

Las siguientes frecuencias reflejan los índices de informes de las reacciones adversas de la droga a partir de los informes espontáneos y no representan cálculos más precisos de incidencia que los que se pueden obtener en estudios clínicos o epidemiológicos.

**Tabla 2: Informes Posteriores a la Comercialización de las Reacciones Adversas de la Droga**

**Trastornos de la sangre y sistema linfático**

*Muy poco frecuentes:* Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia

**Trastornos del sistema inmunológico**

*Muy poco frecuentes:* Enfermedad sérica, edema angioneurótico, reacciones anafilácticas, anafilactóideas y alérgicas

**Trastornos de metabolismo y nutrición**

*Muy poco frecuentes:* Hipertrigliceridemia, hipocaliemia

**Trastornos del sistema nervioso**

*Muy poco frecuentes:* Neuropatía periférica, parestesia, hipoestesia, dolor de cabeza, mareos

**Trastornos oculares**

*Muy poco frecuentes:* Trastornos oculares, incluyendo visión borrosa y diplopía

**Trastornos del oído y laberinto**

*Muy poco frecuentes:* Tinnitus, pérdida de audición transitoria o permanente

**Trastornos cardiacos**

*Muy poco frecuentes:* Insuficiencia cardiaca congestiva

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

*Muy poco frecuentes:* Edema pulmonar

**Trastornos gastrointestinales**

*Muy poco frecuentes:* Dolores abdominales, vómitos, dispepsia, náuseas, diarrea, constipación, disgeusia

**Trastornos hepatobiliares**

*Muy poco frecuentes:* Hepatotoxicidad seria (incluyendo algunos casos de insuficiencia de hígado aguda fatal), hepatitis, aumentos reversibles en las enzimas hepáticas

**Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo**

*Muy poco frecuentes:* Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, vasculitis leucocitoclástica, urticaria, alopecia, fotosensibilidad, rash, prurito

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo**

*Muy poco frecuentes:* Mialgia, artralgia

**Trastornos renales y urinarios**

*Muy poco frecuentes:* Polaquiuria, incontinencia urinaria

Trastornos mamarios y del sistema reproductivo  
*Muy poco* Trastornos menstruales, disfunción eréctil  
*frecuentes:*

**Trastornos generales y condiciones relacionadas con el lugar de administración**

*Muy poco* Edema  
*frecuentes:*

---

#### **4.9. Sobredosis**

No existen datos disponibles.

En caso de sobredosis, se deben implementar medidas de sostén. Dentro de la primera hora después de la ingestión, se puede realizar lavado gástrico. Se puede administrar carbón activado si se considerara adecuado.

Itraconazol no puede ser removido mediante hemodiálisis.

No existe antídoto específico.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

*Clasificación farmacoterapéutica*

*Antimicótico para uso sistémico, derivados de triazoles*

*Código ATC: J02A C02*

Itraconazol, un derivado de triazoles, tiene un amplio espectro de actividad.

Estudios in vitro han demostrado que itraconazol deteriora la síntesis de ergosterol en la célula fúngica. El ergosterol es un componente vital de la membrana celular en los hongos. El deterioro de su síntesis produce finalmente un efecto antifúngico.

Para itraconazol, los límites sólo se han establecido para *Candida* spp. de las infecciones micóticas superficiales (CLSI M27-A2, los límites no se han establecido para la metodología EUCAST). Los límites de CLSI son los siguientes: susceptible <0,125; susceptible, dependiente de la dosis 0,25-0,5 y resistente >1 g/mL. Los límites interpretativos no se han establecido para los hongos filamentosos.

Los estudios in vitro demuestran que itraconazol inhibe el crecimiento de un amplio rango de hongos patogénicos para los seres humanos en concentraciones que generalmente se extienden de ≤ 1 µg/ml. Estos incluyen:

*dermatofitos (Tricophyton spp., Microsporum spp., Epidermophyton floccosum), levaduras (Candida spp., incluyendo C. albicans, Cryptococcus neoformans, Pityrosporum Malassezia spp., Trichosporon spp., Geotrichum spp.), Aspergillus spp., Histoplasma spp., Paracoccidioides brasiliensis, Sporothrix schenckii, Fonsecaea spp., Cladosporium spp., Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis; Pseudallescheria boydii; Penicillium marneffeii; y muchos otras levaduras y hongos .*

*Candida krusei*, *Candida glabrata* y *Candida tropicalis* generalmente son las especies *Candida* menos susceptibles, con algunos aislamientos que muestran resistencia inequívoca a itraconazol *in vitro*.

Los principales tipos de hongos que no son inhibidos por itraconazol son *Zygomycetes* (por ejemplo: *Rhizopus spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Mucor spp.* y *Absidia spp.*), *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.* y *Scopulariopsis spp.*

La resistencia a azoles parece desarrollarse lentamente y a menudo es el resultado de varias mutaciones genéticas. Los mecanismos que han sido descritos son una sobreexpresión de ERG11, que codifica la enzima blanco 14 $\alpha$ -demetilasa, las mutaciones de punto en ERG11 que conducen a la disminución de la afinidad blanco y/o la sobreexpresión del transportador causando aumento del derrame. La resistencia cruzada entre los miembros de la clase azole se ha observado dentro de *Candida spp.*, aunque la resistencia a un miembro de la clase no necesariamente confiere resistencia a otros azoles. Se han informado cepas resistentes a itraconazol de *Aspergillus fumigatus*.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### *Características farmacocinéticas generales*

La farmacocinética de itraconazol se ha investigado en sujetos sanos, poblaciones especiales y pacientes luego de dosificaciones únicas y múltiples. En general, itraconazol se absorbe bien. Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas dentro de las 2 a 5 horas luego de la administración oral. Itraconazol se metaboliza extensamente en el hígado en un gran número de metabolitos. El metabolito principal es hidroxí-itraconazol, con concentraciones plasmáticas de alrededor del doble de aquellas de la droga inalterada. La vida media terminal de itraconazol es de alrededor de 17 horas luego de la dosis única y aumenta de 34 a 42 horas con dosis repetidas. La farmacocinética de itraconazol se caracteriza por la no linealidad y, en consecuencia, muestra acumulación en plasma luego de la administración de dosis múltiples. Las concentraciones estables se alcanzan dentro de los 15 días, con valores de  $C_{max}$  de 0,5  $\mu\text{g/ml}$ , 1,1  $\mu\text{g/ml}$  y 2,0  $\mu\text{g/ml}$  luego de la administración oral de 100 mg una vez al día, 200 mg una vez al día y 200 mg dos veces al día, respectivamente. Una vez que se interrumpe el tratamiento, las concentraciones plasmáticas de itraconazol disminuyen hasta una concentración casi indetectable dentro de los 7 días. El *clearance* de itraconazol disminuye con las dosis mayores debido al mecanismo saturable de su metabolismo hepático. Itraconazol se excreta como metabolitos inactivos en la orina (~35%) y heces (~54%).

### *Absorción*

Itraconazol se absorbe rápidamente luego de su administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas de la droga inalterada se alcanzan dentro de las 2 a 5 horas luego de una dosis oral. La biodisponibilidad absoluta observada de itraconazol es de alrededor del 55%. La biodisponibilidad oral es máxima cuando las cápsulas se toman inmediatamente después de una comida principal.

### *Distribución*

La mayoría de itraconazol en plasma está unido a la proteína (99,8%), con albúmina que es el principal componente de unión (99,6% para el hidroxí-metabolito). También tiene una notable afinidad para los lípidos. Solamente el 0,2% de itraconazol en plasma está presente como droga

libre. Itraconazol se distribuye en un amplio volumen aparente del cuerpo (> 700L), sugiriendo una distribución extensiva en los tejidos. Las concentraciones en pulmón, riñón, hígado, huesos, estómago, bazo y músculos demostraron ser dos a tres veces más altas que las correspondientes concentraciones en plasma. Las proporciones cerebro a plasma fueron de alrededor de 1.

La captación en tejidos queratinizados, especialmente la piel, es hasta 4 veces más alta que en plasma.

#### *Metabolismo*

Itraconazol se metaboliza extensamente en el hígado en un gran número de metabolitos. El metabolito principal es el hidroxí-itraconazol, el cual tiene una actividad antifúngica in vitro comparable a la del itraconazol. Las concentraciones plasmáticas del hidroxí-metabolito son aproximadamente el doble de las de itraconazol. Según se muestra en los estudios in vitro, CYP3A4 es la enzima más importante que está involucrada en el metabolismo de itraconazol.

#### *Excreción*

Itraconazol se excreta como metabolitos inactivos aproximadamente en un 35% en la orina dentro de semana y aproximadamente en un 54% con las heces. La excreción renal de la droga original representa menos del 0,03% de la dosis, mientras que la excreción fecal de la droga inalterada varía entre el 3 y el 18% de la dosis.

Como la re-distribución de itraconazol a partir de los tejidos queratinosos parece ser insignificante, la eliminación de itraconazol de estos tejidos se relaciona con la regeneración epidérmica. En contraste con el plasma, la concentración en la piel persiste durante 2 a 4 semanas después de la discontinuación de un tratamiento de 4 semanas de duración y en la queratina de la uña – en la cual se puede detectar el itraconazol tan pronto como en 1 semana luego del comienzo del tratamiento – durante al menos seis meses luego de finalizar un periodo de tratamiento de 3 meses.

#### Poblaciones Especiales

##### *Deterioro hepático*

Itraconazol se metaboliza predominantemente en el hígado. Una única dosis oral (cápsula de 100 mg) se administró a 12 pacientes con cirrosis y a seis sujetos sanos de control; la C<sub>max</sub>, AUC y vida media terminal de itraconazol se midieron y se compararon entre grupos. La C<sub>max</sub> media de itraconazol se redujo significativamente (en un 47%) en pacientes con cirrosis. La vida media promedio de eliminación se prolongó en comparación con lo hallado en sujetos sin deterioro hepático (37 vs. 16 horas, respectivamente). La exposición general a itraconazol, en base a AUC, fue similar en pacientes cirróticos y en sujetos sanos. Los datos no están disponibles en pacientes cirróticos durante el uso a largo plazo de itraconazol. (Ver secciones Posología y Método de Administración, y Advertencias especiales y precauciones especiales de uso).

##### *Deterioro renal*

Se dispone de datos limitados sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con deterioro renal. Se debe tener precaución cuando se administre esta droga en esta población de pacientes.

### **5.3. Datos de seguridad preclínica**

Itraconazol ha sido evaluado en un conjunto estándar de estudios pre-clínicos de seguridad.

Los estudios de toxicidad aguda con itraconazol realizados en ratones, ratas, cobayos y perros indican un amplio margen de seguridad. Los estudios de sub-toxicidad (crónica) oral en ratas y perros revelaron varios órganos o tejidos blanco: corteza suprarrenal, hígado y sistema fagocito mononuclear así como también trastornos del metabolismo lipídico que presenta células xantoma en diversos órganos.

Con dosis altas, las investigaciones histológicas de la corteza suprarrenal mostraron una hinchazón reversible con hipertrofia celular de la zona reticularis y fasciculada, que en algunas ocasiones se asoció con un afinamiento de la zona glomerulosa. Se hallaron cambios hepáticos reversibles con dosis altas. Se observaron ligeros cambios en las células sinusoidales y vacuolación de los hepatocitos, indicando esto último la disfunción celular, pero sin hepatitis visible o necrosis hepatocelular. Los cambios histológicos del fagosistema mononuclear fueron principalmente caracterizados por macrófagos con aumento del material proteináceo en diversos tejidos parenquimales.

No existen indicaciones de potencial mutagénico de itraconazol.

Itraconazol no es un carcinógeno primario en ratas o ratones. Sin embargo, en las ratas macho hubo una incidencia más alta del sarcoma de tejido blando, que se atribuye al aumento en las reacciones inflamatorias crónicas no neoplásicas del tejido conectivo como consecuencia de los elevados niveles de colesterol y colesterosis en el tejido conectivo.

No existe evidencia de una influencia primaria en la fertilidad con tratamiento con itraconazol.

Se halló que itraconazol causa un aumento relacionado con la dosis en la toxicidad materna, embriotoxicidad y teratogenicidad en ratas y ratones con dosis altas. En las ratas, la teratogenicidad consistió en defectos esqueléticos principales; en los ratones, consistió en encefalocelos y macroglosia

Se observó una densidad mineral ósea global menor en perros jóvenes luego de la administración crónica de itraconazol.

En tres estudios de toxicología que emplearon ratas, itraconazol indujo a defectos óseos. Los defectos inducidos incluyeron reducción de la actividad de la placa ósea, afinamiento de la zona compacta de los huesos grandes y un aumento de la fragilidad ósea.

## **6. DATOS FARMACEUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Los principios inactivos de las cápsulas son sacarosa, hipromelosa y macrogol (formulación F78).

La cápsula en sí contiene dióxido de titanio, colorante D&C rojo N° 28, colorante D&C rojo N° 33, colorante FD&C azul N° 1 y gelatina.

### **6.2. Incompatibilidades**

Se desconocen

### **6.3. Vida útil**

Observar fecha de vencimiento impresa en el envase externo

### **6.4. Precauciones especiales de almacenamiento**

Almacenar a no más de 25° C.

Mantener fuera del alcance de los niños.

### **6.5. Naturaleza y contenidos del envase**

SPORANOX se encuentra disponible como cápsulas de tapa de color azul claro opaco y tapa de color rosado transparente, que contienen 100 mg de itraconazol en una formulación *pellet*, suministrada en blisters con 4 ó 15 cápsulas.

### **7. FECHA DE LA REVISIÓN (PARCIAL) DEL TEXTO**

4 Octubre de 2007

### **BIBLIOGRAFÍA**

Información científica de SPORANOX

Janssen Pharmaceutica, Bélgica

**Fecha de aprobación ISP: 30 de Diciembre de 2008**